FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Henri ROUTHIER**
Préparateur à la Faculté de Médecine

LES DONNÉES RÉCENTES

SUR

LES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DE L'ADRÉNALINE

(DÉDUCTIONS MÉDICO-CHIRURGICALES)

Président : M. CHARLES RICHET, *professeur.*

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1919

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie topographique	Auguste BROCA.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	N. / TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	N.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. / WIDAL / GILBERT. / CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies mentales	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE. / Pierre DELBET.
Clinique chirurgicale	QUENU. / N. / HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. / COUVELAIRE. / RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice.

MM.

ALGLAVE	GUILLAIN	LÉRI	RICHAUD
BERNARD	JEANNIN	LŒPER	ROUSSY
BRANCA	JOUSSET (André)	MAILLARD	ROUVIÈRE
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LECENE	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	OMBRÉDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE	LEREBOULLET	RETTERER	ZIMMERN
GUENIOT		RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

217

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le professeur CHARLES RICHET

Membre de l'Institut
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MON MAITRE

M. le Dr LANGLOIS

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Chef des Travaux pratiques de Physiologie
Chevalier de la Légion d'Honneur.

M. le professeur agrégé L. RÉNON

Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'Honneur.

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Le capitaine BAZAUGOUR

Le capitaine GRADIS

L'ingénieur de 1re classe de la Marine CHOVÉ

Le sous-lieutenant PÉCOUT

ET A TOUS MES CAMARADES DE LA GUERRE

OFFICIERS ET HOMMES DU :

1er Régiment d'Artillerie de campagne

Lieutenant-colonel MENUAU

256e Régiment d'Infanterie

Lieutenant-colonel VIARD

113e Régiment d'Infanterie

Lieutenant-colonel ROULLET

LES DONNÉES RÉCENTES

SUR LES

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DE L'ADRÉNALINE

(DÉDUCTIONS MÉDICO-CHIRURGICALES)

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Jusqu'en 1855, époque à laquelle Addison étudia cliniquement la maladie qui porte son nom en publiant onze observations de « Bronzed skin » et indiqua que les sujets morts de cette affection présentaient tous des lésions importantes des capsules surrénales, on n'émit que des hypothèses sur le rôle de ces organes.

Quelques mois plus tard Brown-Séquard fit connaître que l'extirpation des surrénales entraînait la mort au bout d'un temps variable au milieu de phénomènes paralytiques et convulsifs. Quel pouvait être le mécanisme de cette mort ? J.-P. Langlois montra qu'il s'agissait d'une véritable auto-intoxication. Au cours d'un travail musculaire s'accumule dans l'organisme un poison dont l'origine est dans les mus-

cles d'où on peut l'extraire par l'alcool. Ce toxique produit des effets analogues à ceux du curare en se localisant sur les plaques motrices. Ces glandes surrénales sont chargées de le modifier dans leur intérieur ou de le neutraliser par une substance déversée dans le sang.

A côté de cette fonction antitoxique de la glande surrénale, J.-P. Langlois dans sa thèse de doctorat-ès sciences, a insisté sur le pouvoir hypertenseur de l'extrait de l'organe et nous ne pouvons mieux faire que de citer ses conclusions.

« L'extrait de capsule surrénale injecté dans la circulation détermine une élévation de pression considérable et passagère, la substance active agissant non pas sur les centres nerveux (Cybulski) mais sur l'appareil circulatoire (cœur et vaisseaux) : (Oliver et Schæfer-Velich ganglions nerveux). L'action périphérique est pour nous évidente, sans qu'il nous soit possible de prendre parti pour les partisans de la théorie musculaire ou pour ceux de la théorie ganglionnaire. »

Dans la suite le produit hypertenseur devait être isolé et être l'objet de nombreuses recherches tant au point de vue chimique que biologique. Nous ne reviendrons pas dans cette thèse sur les travaux consacrés à cette substance, mais nous envisagerons seulement les données biologiques récentes relatives à l'adrénaline. Nous rappellerons rapidement les propriétés physiques et chimiques de l'adrénaline et nous demanderons à la physiologie les acquisitions nou-

velles relatives à son action sur les appareils circulatoire, respiratoire, digestif et nerveux.

Ces différentes données nous semblent d'autant plus intéressantes que l'adrénaline est actuellement administrée dans des affections de très nombreux organes. Nous abordons ce sujet d'autant plus volontiers que pendant plusieurs années nous avons pu assister aux recherches que notre Maître, M. J. P. Langlois, a effectuées sur l'effet biologique de cette substance. Nous prenons cette occasion de le remercier de tout cœur de l'accueil qu'il nous a fait dans son laboratoire et nous le prions de croire à notre profonde gratitude. Nous garderons le souvenir de ce passage trop court au Laboratoire des Travaux pratiques de Physiologie que la guerre est venue interrompre et des bons camarades que nous y avons connus. Nous remercions particulièrement notre ami le Dr Léon Binet, préparateur de physiologie, qui nous a communiqué une série d'observations inédites que l'on retrouvera dans le cours de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

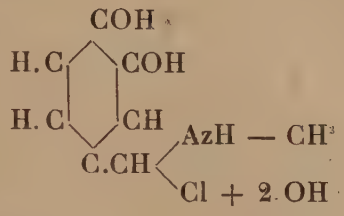
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES DE L'ADRÉNALINE. SA PRÉPARATION

Propriétés. — Des différents produits de sécrétion de la glande surrénale l'adrénaline est la mieux connue et la plus étudiée.

D'autres substances, lipoïdes, cholestérine paraissent avoir un rôle important, bien qu'encore mal défini.

La coloration verte de l'extrait aqueux de capsules surrénales obtenue par Vulpian en 1856 avec le perchlorure de fer, l'analogie de cette réaction avec celle que donne un di-phénol, la pyrocatéchine $C^6H^4(OH)^2$ mit sur la voie de la découverte de l'adrénaline que réalisa Takamine en 1901. Peu après Aldrich démontrait que la formule brute de ce corps déduite de l'analyse élémentaire était $C^9H^{13}AzO^3$. Les travaux de Fürth, de Jowet en particulier établirent que l'adrénaline contenait un noyau pyrocatéchique pourvu d'une chaîne latérale dont la position était connue, mais la constitution restait à déterminer. Cette constitution a été indiqué par Pauly en 1903. La formule

suivante indiquée par G. Bertrand rend compte de ses propriétés.



La suprarérine est la

di-oxy-phényl-éthanol-méthylamine.

Poudre blanche, cristalline, fine, légère, de saveur amère, l'adrénaline laisse sur la langue une sensation d'engourdissement. Elle est peu soluble dans l'eau, moins encore dans l'alcool, soluble dans les acides, on la trouve le plus communément sous la forme de chlorhydrate. Elle donne avec le perchlorure de fer une coloration vert émeraude qui vire au jaune par Hcl, au rouge par l'ébullition, les alcalins ou l'ammoniaque. Avec l'iode elle donne une coloration rose, avec le chlorure d'or une coloration rouge encore sensible à la dose de deux millièmes de milligramme par centimètre cube (Cl. Gauthier).

L'adrénaline a été reproduite par synthèse en partant de la pyrocatéchine. Il faut savoir que les suprarénines de synthèse ne possèdent pas toutes la même activité physiologique. La suprarénine gauche est de beaucoup la plus active, quinze fois plus environ que la droite.

Dans ses recherches sur les propriétés chimiques et pharmacodynamiques de divers alcaloïdes synthé-

tiques, Tiffeneau a préparé un corps voisin de l'adrénaline la dioxybenzylméthylamine n'en différant que par la suppression du chaînon alcoolique CHOH. Ce corps possède une valeur hypertensive manifeste mais inférieure de cent à celle de la suprarénine. Ainsi donc la fonction alcool de l'adrénaline paraît jouer un rôle efficace ou point de vue de l'action vaso-constrictive mais simplement additif.

Diverses méthodes permettent de caractériser et de doser l'adrénaline soit dans les organes surrénaux soit dans les liquides et surtout dans le sang. Nous ne ferons qu'indiquer leur existence : les unes appartiennent à la chimie, ce sont les réactions de coloration, les autres sont d'ordre biologique et utilisent les propriétés hypertensive, mydriatique, etc... du produit. On a vu ainsi que les surrénales contenaient une notable proportion d'adrénaline, variable suivant l'âge, croissant peu à peu jusque vers 10 ans pour se stabiliser ensuite. La glande fraîche renferme 0 gr. 10 à 0 gr. 17 °/₀ d'adrénaline. Cette quantité se modifiie au cours de différents états. A la suite d'un travail musculaire elle augmente chez le chien de 0 gr. 065 à 0 gr. 172 par kilogramme d'animal (expérience de Battellé). Si l'animal est soumis à une grande fatigue sans repos, l'adrénaline diminue considérablement et peut tomber à 0 gr. 025 chez un chien ayant marché pendant huit heures consécutives. Les infections, les cachexies peuvent la faire disparaître. D'après des faits récents on doit conclure que l'adrénaline ne se trouve pas à l'état normal dans le

sang de la circulation périphérique mais seulement dans celui des veines surrénales et de la veine cave. La section du sympathique en diminue la sécrétion, l'excitation au contraire l'augmente.

L'adrénaline est une substance fragile, de destruction rapide par un mécanisme d'oxydation ainsi que l'a prouvé J.-P. Langlois dans ses recherches qui lui montrèrent que l'extrait capsulaire a une action beaucoup plus courte chez un animal à sang froid que l'on chauffe (la tortue) que chez le même animal à l'état normal. L'effet identique mais de sens inverse est obtenu chez un animal à sang chaud (le chien) que l'on refroidit. L'explication de cette différence tient à la diminution ou à l'augmentation des processus chimiques. Il semble que ce soit surtout dans le foie, dans les muscles et dans le sang lui-même que ce processus d'oxydation ait lieu.

Préparation. — L'extraction du produit s'effectue à l'abri de l'air sur une couche d'huile ou dans une atmosphère de CO^2. Les capsules débarrassées de graisse sont mises en macération dans l'alcool en présence d'acide oxalique. Après expression à la presse on obtient un liquide qui, épuisé par l'éther de pétrole, est précipité par l'acétate neutre de plomb. On filtre et le filtrat concentré dans le vide est additionné d'un léger excès d'ammoniaque. Il y a formation d'un précipité cristallin d'adrénaline qui est lavé puis redissous et précipité à nouveau par l'ammoniaque pour le purifier ; 118 kilogrammes de surrénales fournis par 3.900 chevaux donnent 125 grammes d'adrénaline pure.

CHAPITRE II

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Sang. — L'adrénaline modifie la composition du sang et dans ces modifications nous envisagerons les variations histologiques, biologiques et chimiques.

Après une injection d'adrénaline on constate une diminution des globules rouges qui peut être précédée d'une élévation passagère due probablement à la vaso-constriction immédiate. Ce phénomène est de courte durée. Il n'y a pas d'hématies nuclées. La teneur du sang en hémoglotine est parallèle à la quantité des globules rouges. Il y a une augmentation considérable du nombre des hématoblastes (Lœper et Crouzon).

Contrairement à ce qui se passe pour les globules rouges toute injection d'adrénaline amène une hyperleucocytose. D'après Lœper et Crouzon elle semble plus forte chez les Addisonniens que chez les individus à capsules saines. L'augmentation porte d'abord sur les polynucléaires, puis sur les mononucléaires, enfin sur les losinophiles.

Après l'adrénaline on a constaté une légère hypercoagubilité mise en évidence par la mesure du temps de coagulation qui passe de cinq minutes à une minute (Wosburgh et Richard).

Les travaux de Blum en 1901, puis ceux de Zuelzer et de Metzger ont montré que l'injection sous-cutanée ou intraveineuse d'adrénaline entraînait la glycosurie. On sait que cette glycosurie est sous la dépendance d'une hyperglycémie. Pour certains (Claude et A. Beaudoin) cette hyperglycémie relèverait d'une action primitive sur le système nerveux suivie d'un trouble hépatique secondaire qui consisterait plutôt en une insuffisante fixation du glucose dans le foie qu'en un excès de transformation du glycogène hépatique en glucose. Les travaux de Achard et G. Desbouis permettent une autre conception. Leurs recherches montrent que l'adrénaline agit avant tout en déterminant une insuffisance glycolytique c'est-à-dire une impossibilité de la part des tissus à brûler le glucose du sang. Les expériences de ces auteurs portent sur l'animal et sur l'homme.

Chez un chien après 1 mgr. 1/2 d'adrénaline l'injection de 10 grammes de glucose dans les veines ne produit aucune augmentation de CO^2 exhalé. Chez l'homme ils ont pu constater qu'une injection d'adrénaline suivie d'une injection de sucre n'amenait pas une augmentation de CO^2 alors que l'injection de glucose seule élevait d'une façon manifeste le quotient respiratoire. A l'insuffisance glycolytique déterminée

par l'adrénaline ces auteurs opposent l'augmentation de la glycolyse sous l'influence de l'extrait pancréatique et à un chien rendu insuffisant glycolytique par l'adrénaline il suffit d'injecter une petite quantité d'extrait pancréatique pour faire disparaître le premier phénomène et voir le quotient respiratoire s'élever.

Action sur le cœur. — Si l'adrénaline modifie avant tout l'état de la circulation dans les vaisseaux elle a également une action sur l'appareil cardiaque. Le rythme cardiaque se ralentit d'abord, puis s'accélère et l'on constate en outre un renforcement net des systoles, traduisant la lutte du muscle cardiaque contre l'obstacle périphérique. A côté de ces notions classiques il convient de citer quelques modifications spéciales du rythme cardiaque.

On a enregistré après injection d'adrénaline des extrasystoles et un rythme alternant (D. Danielopolu et V. Danulescu). D'autre part Daniel Routier a montré qu'une injection d'adrénaline amenait chez le chien le déblocage du cœur. On sait que cette expression désigne une dissociation auriculo-ventriculaire telle qu'au cours d'un rythme à cycles complets se rencontrent des systoles auriculaires qui ne sont pas suivies de systoles ventriculaires. Dans ce cas qui constitue le blocage simple il n'y a qu'un « seul stimulus » qui agit d'abord sur l'oreillette, agit ou n'agit pas ensuite sur le ventricule. Au contraire, dans la dissociation complète, il y a deux cen-

tres d'excitation, l'un supérieur auriculaire, l'autre inférieur ventriculaire, indépendants.

L'auteur détermine le blocage par pincement direct du faisceau de His suivant la méthode de Frédéricq : puis il injecte alors 1/20 de milligramme d'adrénaline. Il constate alors, après une période latente de vingt-cinq minutes environ, une phase d'accélération suivie d'une phase de ralentissement et le déblocage. Il pense que cette action s'exerce indépendamment des nerfs accélérateurs et il conclue « qu'on doit envisager la possibilité de son emploi (adrénaline) au point de vue curatif dans les dissociations auriculo-ventriculaires permanentes chez l'homme ».

Au cours de la guerre, MM. Lœper, H. Dubois et C. Wagner ont utilisé l'adrénaline pour mesurer l'aptitude du cœur à l'effort. La méthode consiste à examiner à l'écran l'aire cardiaque avant une injection de 1 milligramme d'adrénaline et à faire une heure après un nouveau repérage et à comparer les deux tracés.

Ces auteurs ont constaté que chez des sujets normaux il n'y a pas de changement dans les tracés qui restent superposables. Chez les mitraux et les aortiques il y a au contraire une dilatation, phénomène passif conséquence du barrage périphérique. Et ils posent en principe que l'invariabilité dans les tracés témoigne d'une résistance normale et la dilatation d'une défaillance cardiaque. « L'épreuve de l'adré-

naline peut donc être utilisée dans la mesure si difficile de l'aptitude du cœur à l'effort. »

Ces différentes données nous montrent que l'adrénaline modifie le fonctionnement du cœur. Il semble aussi que sous l'influence d'une injection massive de cette substance se produisent dans l'organe des désordres sérieux se traduisant par des lésions péricardiques sur lesquelles nous allons insister.

Nous citerons dans ce sens les recherches expérimentales inédites de Léon Binet.

Expérience n° 1. — Un chien de 7 kilos reçoit 5 milligrammes d'adrénaline, puis 30' après 3 milligrammes et une heure après 1 milligramme de la même substance. Le tout en injection intra-veineuse.

L'animal est sacrifié une heure et demie après le début de l'expérience. L'autopsie ne montre aucune lésion pleuro-pulmonaire mais le cœur présente dans le myocarde des taches hémorragiques localisées au cœur gauche (cœur droit normal). Ces hémorragies du myocarde s'accompagnent d'un épanchement du péricarde peu abondant, légèrement rosé, renfermant 56 grammes d'albumine par litre (réfractométrie) et quelques hématies.

Expérience n° 2. — Un chien (7 kilos) reçoit en une heure 7 milligrammes d'adrénaline intra-veineuse ; on sacrifie l'animal et on trouve des hémorragies myocardiques aussi bien dans le cœur droit que dans le cœur gauche avec un épanchement péricardique de 6 centimètres cubes. Poumon normal.

Expérience 3. — Chien (12 kilos) reçoit à 4 h. 45 5 milligrammes d'adrénaline et à 5 heures 6 milligrammes d'adrénaline. A 6 heures on sacrifie l'animal par piqûre du bulbe et on trouve dans le péricarde 13 centimètres cubes d'un liquide légèrement rose. Le myocarde présente des hémorragies surtout au niveau du ventricule gauche. Poumon normal.

Expérience 4. — Chien (8 kilos) reçoit en une heure 10 milligrammes d'adrénaline. Une heure et demie après le début de l'expérience l'animal est sacrifié et on constate un gros épanchement péricardique avec des hémorragies multiples du myocarde. Poumon normal.

A ces expériences où le poumon est resté normal il en faut opposer d'autres où l'appareil pulmonaire cède et dans ce cas le péricarde n'est pas touché.

Expérience 5. — Chien (7 kilos) reçoit 5 milligrammes d'adrénaline. Le lendemain l'animal est mort et on trouve à l'autopsie un œdème aigu du poumon généralisé avec un liquide rose dans la cavité pleurale. L'examen du cœur montre que le péricarde ne contient pas d'épanchement mais que le myocarde présente à droite (ventricule et oreillette) des taches hémorragiques et même on en trouve une sur les valvules sigmoïdes de l'artère pulmonaire. Le cœur gauche est normal.

De ces expériences nous concluons :

1° A la production d'un épanchement péricardique *aigu* à la suite de certaines injections d'adrénaline.

2° Cet épanchement est fait d'un liquide légère-

ment hémorragique ayant cependant une composition différente de celle du sérum sanguin.

3° Cette péricardite qui s'accompagne de lésions du myocarde est surtout en rapport avec des hémorragies du cœur gauche.

4° Elle fait défaut lorsque l'animal présente de l'œdème aigu du poumon, tout comme s'il existait deux points fragiles dans l'appareil circulatoire, une zone pulmonaire dont la souffrance des capillaires se traduit par de l'œdème aigu du poumon, une zone cardio-péricardique se traduisant par un *œdème aigu du péricarde.*

Ces données expérimentales sont à rapprocher des lésions péricardiques qui sont d'observation courante à l'autopsie des hypertendus.

Action sur la grande circulation. — Par l'exagération du tonus vasculaire l'adrénaline entraîne une hypertension qui depuis Oliver et Schæfer en 1895 a attiré l'attention des physiologistes. Cette hypertension est considérable, toutefois elle varie : 1° en degré ; 2° en durée selon les conditions d'expériences. H. Roger avec une même dose a obtenu chez un lapin normal une élévation de pression de 51 °/₀, alors que chez un lapin en état de choc nerveux, hypotendu, l'élévation était de 373 °/₀.

Envisageant non plus le degré, mais la durée d'hypertension, J.-P. Langlois a montré que chez les mammifères refroidis celle-ci s'observait non plus pendant 3 ou 4 mais durant 10 à 15 minutes et

cette donnée semble pouvoir s'appliquer aux blessés de guerre évacués des tranchées en hypothermie.

A côté de cette hypertension passagère enregistrée à la suite d'une injection d'adrénaline, Gautrelet et Briault ont constaté sur des chiens qui avaient reçu antérieurement 3 milligrammes d'adrénaline et à qui l'on faisait dix à vingt-quatre jours plus tard une injection de chloralose ou de thionine ou d'adrénaline de véritables phénomènes anaphylactiques suivis de mort et des phénomènes circulatoires analogues à ceux que produit l'adrénaline. Et ils pensent qu'il y a dans ces cas un véritable rappel de la substance primitivement injectée.

Une série de travaux récents montrent que les corps surrénaux peuvent sécréter des substances à action diamétralement opposée.

H. Roger a fait remarquer l'existence dans les glandes surrénales de pigments ou de chromogènes à action hypotensive nette ; de sorte qu'à l'adrénaline il faut opposer des « surrénalo-hypotensines », dont l'existence a été confirmée par Lucien et Parisot et dont l'étude a été faite plus récemment par Studzinski.

Bien plus, l'adrénaline peut, dans certaines conditions, amener une chute de pression artérielle. En dehors de la période d'hypotension qui succède quelquefois à la phase d'hypertension, on peut enregistrer une hypotension d'emblée. W. B. Cannon et H. Lyman ont beaucoup insisté sur ce fait, qui fut repris par C. M. Gruber. L'action dépressive de l'adrénaline

est nette lorsqu'on injecte chez le chat 1 à 5 cm³ d'une solution au 100.000e avec une vitesse de 0,2 cm³ par seconde ; si la même injection est faite deux fois plus vite, il y a hypertension. L'hypotension adrénalinique serait due à une vaso-dilatation surtout nette dans les régions innervées par le grand splanchnique.

Suivant la dose injectée l'effet enregistré est donc essentiellement différent ; l'hypotension adrénalinique peut aussi être due à d'autres facteurs.

Svétchnikoff admet que l'action vaso-constrictive de l'adrénaline faiblit progressivement à mesure que la solution que l'on fait passer dans les vaisseaux monte à une température plus élevée ; à la température de 37°, cette action est beaucoup plus faible qu'à la température de la chambre ; lorsque la température atteint 41° à 45°, on observe surtout une action vaso-dilatatrice de l'adrénaline.

D'après A. Pari une telle hypotension ne s'observerait jamais avec de l'adrénaline fraîche et serait due à une altération de la solution injectée, de date ancienne.

Enfin, l'injection de certaines substances précédant celle d'adrénaline, peut renverser l'effet de cette dernière substance et entraîner de l'hypotension ; Dale a montré qu'après une injection d'ergotoxine, l'adrénaline provoquait une chute de pression. L'extrait d'hypophyse peut avoir un même effet et venir paralyser l'action de l'adrénaline (N. Patron et A. Watson).

Action sur la circulation coronaire et petite circu-

lation. — Toutes ces expériences concernent l'action de l'adrénaline sur la grande circulation ; il semble intéressant d'envisager les modifications de la circulation coronaire et de la circulation pulmonaire sous l'influence de cette substance.

On sait depuis Langendorff que les artères coronaires échappent à l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline ; bien plus elles se dilatent au contact de cette substance. H. G. Barbour essayait récemment d'expliquer cette anomalie par la constitution anatomique de ces vaisseaux et en particulier par leur richesse en fibres élastiques. Markwalder et Starling ont montré que cette exception n'était paradoxale qu'en apparence ; les vaisseaux coronaires ont surtout des filets nerveux vaso-dilatateurs et toujours, d'après ces auteurs, on aurait de la vaso-dilatation adrénalinique, quelle que soit la dose injectée.

Quant à l'influence de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire, elle a attiré l'attention de nombreux expérimentateurs et on comprend tout l'intérêt d'une telle étude en vue de juger de l'action de cette substance dans le traitement de l'hémoptysie et dans la pathogénie des œdèmes aigus du poumon.

Injectée à dose toxique, l'adrénaline détermine de l'œdème aigu du poumon à évolution rapide ; l'animal devient dyspnéique, rejette un liquide saumonné, spumeux, nettement hypertenseur (H. Roger) et meurt en quelques minutes. Comment expliquer le mécanisme de ce phénomène ? Hallion et H. Nepper ont entrepris sur ce sujet une série d'expériences

montrant le rôle de l'insuffisance ventriculaire gauche dans la pathogénie de l'œdème pulmonaire. L'hypertension aortique, déterminée par l'injection d'une quantité abondante d'adrénaline dans une veine, tend à produire stase et hypertension dans le réseau pulmonaire, mais ce dernier phénomène n'a lieu que si le ventricule gauche se laisse dilater. L'insuffisance relative du cœur gauche est nécessaire pour que se produise l'œdème pulmonaire aigu. De plus, à côté de ce facteur hydrostatique de l'œdème pulmonaire causé par l'adrénaline, il faut aussi envisager, d'après ces auteurs, une altération toxique des capillaires du poumon, comparable à celle que le même poison détermine dans l'endartère. De telles données expérimentales expliquent bien des points dans le mécanisme de certains œdèmes suraigus observés chez les brightiques et qui semblent en rapport avec une hyperépinéphrie.

Mais, si au lieu d'envisager les doses toxiques d'adrénaline, nous étudions l'action de doses plus faibles, nous observons des résultats curieux ayant leur application dans le traitement des hémoptysies par la médication adrénalinique.

Les opinions les plus opposées ont été émises à propos de l'influence de l'adrénaline sur la circulation pulmonaire ; pour certains auteurs, comme Héger, l'adrénaline n'aurait pas la propriété de faire contracter les vaisseaux pulmonaires ; pour d'autres, et en particulier pour Brodie et Dixon, l'adrénaline aurait une action vaso-dilatatrice sur la circulation du pou-

mon ; L. Plumier et récemment Fühner et Starling admettent au contraire une vaso-constriction. En réalité les derniers travaux de J.-P. Langlois et G. Desbouïs donnent l'explication de tous ces faits contradictoires, en montrant que la question de dose est capitale. A très faible dose l'adrénaline diminue le temps de la traversée pulmonaire et semble bien être vaso-dilatatrice ; à dose plus forte, elle ralentit (et cela considérablement) le cours du sang dans le poumon, par vaso-constriction intense des vaisseaux pulmonaires. Cette vaso-constriction est particulièrement marquée, plus nette encore que la vaso-constriction périphérique : « Les vaisseaux pulmonaires se contractent, exprimant le poumon comme une éponge. »

L'inversion des effets de l'adrénaline suivant qu'on varie la dose employée constitue une acquisition actuellement bien établie, observée au niveau de la petite circulation et dans le domaine de la circulation générale et qui semble grosse d'importance pour l'emploi thérapeutique de cette substance.

De ces différentes données nous pouvons conclure à l'utilité de l'adrénaline dans les cas de collapsus vasculaire avec hypotension (shock) et d'autre part au danger de cette substance administrée à des individus présentant des hémorragies quelqu'en soit le siège. L'œdème aigu du poumon, les hémoptysies, peuvent s'aggraver du fait de l'adrénaline. Il en est de même pour les hémorragies viscérales, gastriques et intestinales.

CHAPITRE III

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LE TUBE GASTRO-INTESTINAL

Si l'action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire a surtout attiré l'attention des expérimentateurs et des thérapeutes, il n'en est pas moins vrai que les capsules surrénales peuvent avoir une répercussion sur le fonctionnement du tube digestif. La médecine expérimentale va nous fournir sur ce sujet des renseignements riches en déductions pratiques et nous permettre d'envisager l'action du principe actif de ces glandes sur la vascularisation, la sécrétion et la motricité de l'estomac et de l'intestin.

En cas d'insuffisance surrénale provoquée en pathologique on enregistre des troubles digestifs importants : ulcères gastriques à la suite de l'extirpation des surrénales, troubles gastro-intestinaux dans l'insuffisance surrénale décrits par Sergent ; dyspepsie surrénalienne décrite par Lœper-Beuzard et Wagner.

Il convient donc d'envisager les réactions vasculaires sécrétoires et motrices que peut déterminer

du côté de l'appareil gastro-intestinal le principe actif des surrénales.

L'adrénaline détermine, au niveau des vaisseaux de l'appareil digestif, comme au niveau des différents viscères, une vaso-constriction manifeste — exception faite toutefois pour les vaisseaux des lèvres qui rougissent sous l'influence de l'adrénaline au moment même où la langue pâlit. Ce fait, démontré par Ch. Dubois, est dû aux fibres vaso-dilatatrices que contient le sympathique cervical pour la muqueuse bucco-labiale (Dastre et Morat). Paul Carnot et R. Glénard ont illustré d'une façon élégante l'action vaso-constrictive de l'adrénaline sur les vaisseaux intestinaux, en étudiant l'intestin perfusé. Le débit du sérum, à travers l'anse perfusée, tombe brusquement quand on substitue du sérum adrénalisé au sérum pur et le débit ne se relève que lentement quand, à nouveau, on fait passer du sérum pur. De telles données physiologiques nous font comprendre les bons effets obtenus avec l'adrénaline dans le traitement des hématémèses (L. Rénon et Louste), des hémorragies intestinales (E. Sergent), des poussées hémorroïdaires. Mais si le débit diminue dans l'artère sous l'influence de l'adrénaline, la tension artérielle augmente considérablement et cette hypertension adrénalinique peut, dans certains cas, devenir une cause importante favorisant au contraire l'hémorragie.

Ces données sont particulièrement nettes sur le terrain expérimental et l'injection d'adrénaline peut

engendrer des hémorragies au niveau de l'appareil digestif.

Reprenons les expériences de Léon Binet sur les chiens décrites au chapitre II (Action sur l'appareil circulatoire).

Expérience 5. — Chien (7 kilos) ayant reçu 5 milligrammes d'adrénaline et mort d'œdème aigu du poumon. A l'autopsie on constate un piqueté hémorragique sur toute la muqueuse de l'estomac et surtout dans la région pylorique.

Expérience 6. — Chien (7 kilos) ayant reçu en une heure 9 milligrammes d'adrénaline, présente à l'autopsie des hémorragies à la muqueuse gastrique au niveau de la région cardiaque.

Si l'adrénaline a une action discutée sur les sécrétions salivaire, biliaire et pancréatique (E. Gley), il est bien établi par contre qu'elle excite la sécrétion gastrique. Yukava, chez l'homme et chez le chien, a montré que l'administration d'adrénaline amenait dans l'estomac une élévation du taux de l'acide chlorhydrique libre. M. Lœper et G. Verpy ont observé le même phénomène; l'augmentation du taux de l'HCl libre de l'estomac atteint son maximum dans l'heure et diminue dans l'heure et demie qui suit l'injection d'adrénaline et atteint 10 à 20 % du taux initial.

Mais surtout intéressante est l'action de l'adrénaline sur la musculature du tube gastro-intestinal.

M. Doyon, envisageant l'action de l'adrénaline sur les réservoirs et les organes contractiles, observe

une contraction de l'œsophage et de l'intestin, alors que l'estomac tantôt se contracte, tantôt se relâche. M. Lœper et G. Verpy enregistrent une accélération de la traversée digestive à la suite d'une injection intramusculaire d'un milligramme d'adrénaline.

Par contre P. Carnot et Glénard, dans leurs études sur l'intestin perfusé, insistent sur le relâchement de l'intestin sous l'influence de l'adrénaline. James A. Gunn et R. H. Anglin Whitecloke (d'Oxford), opérant sur l'appendice humain isolé obtenu à la suite d'une intervention, signalent une diminution du tonus et un arrêt des contractions vermiculaires sous l'action de cette substance. L. Beccari, appliquant de l'adrénaline dans un anneau d'estomac, suspend les contractions spontanées ou provoquées (par choline ou muscarine) et diminue le tonus : mais la préparation reste excitable par le courant faradique, présentant seulement une petite diminution de cette excitabilité.

L'opposition des résultats qui précèdent n'est qu'apparente et en réalité l'effet déterminé par l'adrénaline est avant tout fonction de la dose.

Au niveau de l'appareil circulatoire, tant dans la petite que dans la grande circulation, l'adrénaline est vaso-dilatatrice à très faible dose et vaso-constrictrice à dose plus forte (J.-P. Langlois et G. Desbouis, W. B. Cannon et H. Lyman). Les expériences de R. G. Hoskins montrent que l'adrénaline a aussi sur l'intestin un effet variable selon son état de dilution : en solution très faible, elle provoque l'inhibition ; à dose plus forte, elle a au contraire un pouvoir

dynamique. Les récents tracés de I. Spadolini ne font que confirmer l'opinion d'Hoskins.

Le pouvoir dynamique des doses fortes de l'adrénaline est facilement mis en évidence par l'étude des troubles que présentent les chiens à la suite d'injections massives d'adrénaline. Ces troubles portent sur l'estomac et l'intestin. Presque tous les chiens vomissent dans les minutes qui suivent une injection de 4 à 5 milligrammes d'adrénaline. Dans certains cas on observe de violentes réactions intestinales.

Expérience. — Chien (8 kilos) reçoit dans les veines toutes les demi-heures pendant deux heures 4 milligrammes d'adrénaline diluée dans du sérum physiologique. Le lendemain l'animal a du sang dans les matières fécales et l'autopsie montre une invagination intestinale siégeant à la portion terminale de l'iléon, sans pénétration dans le cæcum (Léon Binet).

CHAPITRE IV

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

On sait que l'adrénaline modifie les échanges respiratoires au cours de la période hypertensive ; on sait aussi, comme nous l'avons vu plus haut, qu'elle détermine au niveau des tissus une insuffisance glycolytique. En outre, l'action de cette substance sur le rythme respiratoire est particulièrement nette comme l'ont montré les recherches de J.-P. Langlois, Ganelon et Poy.

D'après ces auteurs sur l'animal chloralosé à température normale, l'injection d'adrénaline amène une apnée qui peut dépasser cent vingt secondes.

Mais si on répète les injections d'adrénaline à intervalles assez rapprochés, l'apnée est de moins en moins marquée et dès la troisième ou quatrième injection, elle cesse de se manifester, alors que l'action vaso-motrice générale se produit chaque fois.

Après la section des pneumogastriques, on ne peut plus obtenir d'apnée vraie, mais une simple diminution dans l'amplitude des mouvements respiratoires

et du rythme déjà ralenti par l'effet de la section.

En s'appuyant sur les faits observés ils arrivent à cette conclusion que l'apnée adrénalinique ne peut être attribuée à l'hypertension générale, puisqu'elle ne se produit plus à la troisième injection, malgré l'hypertension, mais a pour cause un réflexe inhibitoire transmis par les pneumogastriques et ayant son point de départ à la surface pulmonaire.

Sur un animal en état de polypnée, réflexe ou centrale, la même dose d'adrénaline provoque non plus une apnée, mais une hyperpolypnée ; la section des vagues ne modifie pas cet effet. Dans ce cas, le centre polypnéique seul réagit.

L'adrénaline a permis à ces auteurs de déceler un état spécial qu'ils ont désigné sous le terme d'*état de polypnée latente.*

Un animal a présenté soit de la polypnée réflexe, soit de la polypnée centrale ; pour une raison quelconque, cette polypnée cesse : une injection d'adrénaline faite à cet animal déclanchera une polypnée intense et prolongée.

Le centre polypnéique est resté hyperexcitable, et on observe alors la réaction polypnéique au lieu de la réaction apnéique de l'animal normal.

En dehors de l'action sur le rythme respiratoire l'adrénaline agit sur les muscles bronchiques. D'après B.-A. Houssay, contrairement à l'hypophyse qui aurait une action constrictive sur les bronches, l'adrénaline posséderait une valeur broncho-dilatatrice et

il considère cette dernière substance comme antagoniste de la première.

Ces données nous permettent de comprendre les bons effets de l'adrénaline dans l'asthme essentiel (Thiroloix, Hallion et Bensaude). Après une injection de 1/2 à 1 milligramme sous-cutanée, on observe une sédation remarquable au bout de deux à cinq minutes. Chez beaucoup de malades l'accès cesse complètement puis survient un calme complet.

On n'obtient quelquefois qu'un simple soulagement : il y a également des insuccès.

CHAPITRE V

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX ET L'APPAREIL MUSCULAIRE

Anesthésie. — L'adrénaline n'agit pas seulement sur les appareils circulatoire, respiratoire et digestif, elle agit également sur l'ensemble du système nerveux et dans ce sens elle a été préconisée en vue de favoriser l'anesthésie.

Les expérimentateurs ne manquent pas d'être frappés de l'état d'abattement que présente l'animal qui à l'état de veille reçoit de l'adrénaline dans le courant veineux. Le chien qui tout à l'heure s'agitait et aboyait, devient calme et silencieux. Ce fait mérite d'être retenu et Gautrelet préconise l'emploi de l'adrénaline lors de l'anesthésie par le chloralose. Les expériences de cet auteur montrent que la période d'excitation préanesthésique engendrée par le chloralose est supprimée si on injecte au préalable de l'adrénaline.

D'autre part l'adrénaline semble avoir une action sur le pneumogastrique cardiaque et à ce titre peut

constituer un médicament préventif susceptible d'application pratique chez l'homme pour éviter la syncope cardiaque que peut engendrer l'anesthésie chloroformique au début.

L'excitabilité du pneumogastrique est en effet modifiée sous l'influence de l'adrénaline. Pierre Mathieu a démontré qu'à la suite d'une injection de ce produit et lors de l'accélération cardiaque le pneumogastrique est inexcitable. Jean Gautrelet et Louis Thomas ont insisté sur une certaine hyperexcitabilité du système nerveux central à la suite de l'ablation des surrénales. H. Roger décrit chez les animaux décapsulés des modifications dans les résultats obtenus avec des excitations du vague ; chez l'animal normal les excitations successives du vague amènent des dépressions diastoliques de plus en plus faibles et de plus en plus courtes ; chez l'animal décapsulé, au contraire, les arrêts cardiaques deviennent de plus en plus longs et une injection d'adrénaline au lapin décapsulé fait revenir les réactions cardiaques au type normal.

Il est intéressant de rapprocher ces travaux des recherches de P. Delbet-Beauvy et Herrenschmidt, confirmées par les observations de Carlo-Oliva qui soutiennent que le chloroforme touche avec prédilection les glandes surrénales.

En somme envisagée dans ses rapports avec l'anesthésie générale, l'adrénaline :

1° favorise l'anesthésie ;

2° diminue l'excitabilité du pneumogastrique ;

3° peut s'opposer à des manifestations d'insuffisance surrénale.

Frisson. — L'adrénaline agit également sur certaines manifestations nerveuses, en particulier sur le frisson. Les travaux du professeur Ch. Richet ont montré que le chien chloralisé, refroidi vers 34°, était pris d'un frisson inspiratoire d'abord, expiratoire et inspiratoire ensuite, frisson violent, généralisé dans le but d'augmenter les échanges respiratoires en vue de relever la température centrale.

Si à un animal dans cet état on pratique une injection de 1 milligramme d'adrénaline on a d'emblée un arrêt du frisson se produisant parallèlement à l'arrêt respiratoire (Fig. 1). Si on injecte une faible dose, 1/2 milligramme, la respiration peut ne pas se modifier alors que cependant le frisson s'arrête.

Tout se passe comme si le centre du frisson était plus sensible à l'adrénaline que le centre respiratoire.

L'adrénaline arrête momentanément le frisson thermique dit central, elle arrête aussi le frisson thermique réflexe observé sur l'animal à l'état de veille. Enfin elle s'oppose au développement du frisson déterminé par l'injection dans les veines de certaines substances comme les substances sucrées.

Si à un chien non anesthésié on injecte du sérum glucosé, immédiatement se développe un frisson violent et prolongé ; si, au contraire on injecte simultanément du sérum glucosé et de l'adrénaline le frisson ne se produit pas.

Ces données qui m'ont été communiquées par Léon Binet sont susceptibles d'application pratique et on conseillera l'adrénaline aux individus atteints d'un frisson toxi-infectieux ou médicamenteux.

Fatigue. — Depuis les travaux d'Abelous et Langlois on sait le rôle des surrénales dans la lutte contre les poisons d'origine musculaire dont l'accumulation dans l'organisme engendre la fatigue. Les surrénales neutralisent les poisons de la fatigue qu'on appelle encore céno-toxines, comme elles neutralisent un certain nombre de poisons exogènes ou endogènes.

L'adrénaline modifie heureusement les manifestations de la fatigue. Son action sur la contractilité du muscle est facilement mise en évidence chez les batraciens. Dessy et Grandis opèrent sur leptodactylus ocellarius. Ils soumettent le sciatique à une série d'excitations jusqu'à disparition des contractions musculaires. Ils injectent alors de l'adrénaline et au bout de quelques minutes le muscle a recouvré sa contractilité. Les résultats obtenus chez l'homme par Trérotoli sont semblables.

Chez les gens sains comme chez les malades le maximum d'effet s'observe de cinq à vingt minutes après l'injection.

Quant au mode d'action de l'adrénaline dans sa lutte contre la fatigue elle peut être diversement interprétée.

Ou bien elle agit en excitant les surrénales et par suite en favorisant l'action antitoxique de ces glandes ; ou bien elle agit en activant la circulation, par conséquent en hâtant l'élimination des substances toxiques accumulées dans le muscle du fait d'un travail exagéré.

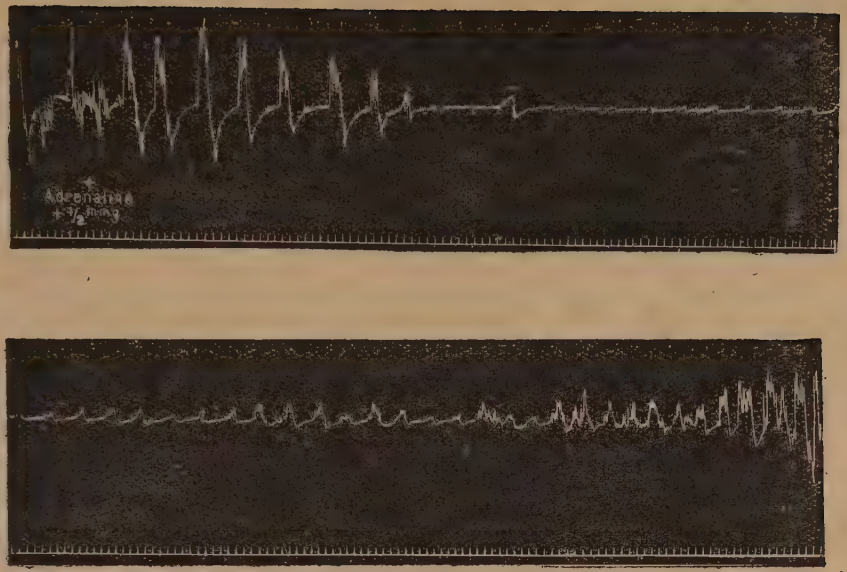


Fig. 1. — Chien 8 k. T = 33°8. Arrêt de frisson avec 0^{mmg} 5 d adrénaline.

(Cliché dû à l'obligeance de Léon Binet.)

CHAPITRE VI

ACTION DE L'ADRÉNALINE SELON SON MODE D'ADMINISTRATION

Tels sont les effets biologiques de l'adrénaline. Envisageons maintenant son efficacité selon le mode d'administration.

L'injection d'adrénaline faite sous la peau, dans les muscles, dans les veines donne des effets incontestables. Aussi chez l'homme on a en général recours à l'injection intra-musculaire qui a l'avantage sur l'injection intra-veineuse d'être moins brutale, sur l'injection sous-cutanée d'être moins douloureuse et surtout de ne pas créer de sphacèle local.

Le sphacèle adrénalinique a été observé en effet à la suite d'injection d'adrénaline combinée à d'autres substances irritantes (quinine). Il y a là une incompatibilité. L'adrénaline amenant de la vaso-constriction s'oppose à une absorbation rapide du produit associé qui peut ainsi altérer les tissus.

Les différentes muqueuses peuvent absorber le médicament ; mais il importe surtout de discuter le sort de cette substance introduite par voie digestive.

Paul Carnot et A. Josserand ont montré expérimentalement que le passage de l'adrénaline à travers le foie diminuait son action sphygmogénique : en d'autres termes le foie exerce sur l'adrénaline une action d'arrêt aujourd'hui bien établie.

Mais ce sont surtout les travaux de E. Lesné et L. Dreyfus qui vont nous permettre de résoudre un tel problème, si gros de conclusions pratiques.

La toxicité de l'adrénaline disparaît quand elle est ingérée. Les animaux résistent à des doses considérables d'adrénaline introduites directement dans l'estomac ou dans l'intestin grêle ; par contre *l'adrénaline injectée dans le rectum reste très toxique* à des doses tout à fait semblables à celles qui sont mortelles en injection sous-cutanée.

Les recherches de ces auteurs montrent que l'adrénaline n'est altérée ni par la pepsine, ni par la typsine ; on sait, de plus, que le passage de cette substance à travers les capillaires intestinaux ne l'altère pas (J.-P. Langlois). Il semble donc que ce soit la barrière hépatique qui arrête l'adrénaline ingérée et que la voie rectale, grâce aux riches anastomoses des veines hémorroïdales, puisse aboutir directement au système cave.

Une récente tentative d'empoisonnement par l'absorption de 35 grammes d'une solution d'adrénaline au 1/1.000 fut sans résultat (R. Grasset) et vient confirmer les expériences de E. Lesné et L. Dreyfus.

De ces données nous conclurons à la nécessité d'employer par la voie digestive (si nous avons re-

cours à cette voie ?) des doses relativement fortes (1 à 2 milligr.) ou mieux de choisir la voie rectale qui associée au goutte à goutte (Murphy) donne d'excellents résultats.

CONCLUSIONS

L'adrénaline a été l'objet au cours de ces dernières années de très nombreux travaux biologiques qui méritent d'être envisagés de près à l'heure où la médication adrénalinique est appliquée dans les différents domaines de la médecine et de la chirurgie.

Nous insisterons d'abord sur la variabilité de réactions observées dans l'expérimentation selon la dose administrée.

1° Dans la grande circulation, l'adrénaline est vaso-dilatatrice à très faible dose et vaso-constrictive à dose forte.

2° Dans la petite circulation, l'adrénaline ralentit la vitesse de l'écoulement du sang à faible dose, l'accélère à dose plus forte.

3° Sur l'intestin elle a un pouvoir inhibo-moteur à dose faible, un pouvoir dynamique à dose forte.

Ces résultats opposés ont une valeur qui mérite de retenir l'attention du médecin.

4° L'adrénaline en injection est capable de produire une glycémie qui semble surtout en rapport avec une insuffisance glycolytique.

5° Les réactions circulatoires que l'adrénaline engendre peuvent lorsqu'elles sont exagérées aboutir à un œdème aigu du poumon ou à un œdème aigu du péricarde.

6° L'adrénaline peut déterminer à dose toxique des réactions intestinales violentes (vomissements, hémorragies gastriques, invagination intestinale).

7° Elle modifie le rythme respiratoire, en l'arrêtant chez l'animal normal, en l'accélérant chez l'animal en état de polypnée.

8° L'adrénaline semble un agent efficace au cours de l'anesthésie pour :

a) Favoriser l'anesthésie.

b) Diminuer l'excitabilité du pneumogastrique.

c) Lutter contre les manifestations d'insuffisance surrénale.

9° Elle arrête le frisson (frisson thermique, frisson toxique).

10° Elle diminue la fatigue ou bien en agissant directement sur les surrénales ou bien en activant la circulation au niveau des muscles.

11° Le mode d'introduction intervient dans l'intensité des réactions observées et la voie gastrique semble être d'une efficacité restreinte.

Vu : le Président de la thèse,

CH. RICHET

Vu : le Doyen,

H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie,

L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'envisagerons dans cet indice que les travaux récents et physiologiques sur la question.

Ch. Achard et G. Desbouis. — Recherches sur l'utilisation des sucres à l'état pathologique. *Arch. Méd. Expér. et d'Ana. patholog.*, t. XXVI, n° 2, mars 1914.

— L'insuffisance glycolytique provoquée par l'extrait d'hypophyse et par l'adrénaline. *C. R. Biologie*, 1er mars 1913, t. 74. p. 467.

A. Beaudoin. — Etude clinique des glycémies. *Paris Médical*, 3 mai 1919, p. 346.

H.-G. Barbour. — La structure des différentes parties du système artériel en rapport avec sa façon de se comporter vis-à-vis de l'adrénaline. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912, LXVIII.

L. Beccari. — Sur les phénomènes d'inhibition motrice du tube gastro-entérique. *Archives italiennes de Biologie*, LXV, 1916, p. 124.

Léon Binet. — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. *Presse Médicale*, 2 avril 1917, n° 19.

— Action de l'adrénaline sur le tube gastro-intestinal. *Presse Médicale*, 5 août 1918, n° 44.

— Recherches sur le tremblement. *Thèse*, Paris, 1918, p. 103, 104.

W.-B. Cannon et H. Lyman. — Les effets hypotensifs de l'adrénaline. *American Journal of Physiology*, 1er mars 1913, XXXI, 376-398.

P. Carnot et P. Josserand. — Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. *C. R. Société de Biologie*, LIV, 1472, 20 décembre 1902. — *Thèse Josserand*, Paris, 1903-1904, n° 173.

P. Carnot. — Opothérapie, 1910. Collection Baillière.

Claude et A. Beaudoin. — Glycosurie hypophysaire et glycémie adrénaliniqne. *C. R. Biologie*, 21 décembre 1912.

Carlo-Oliva. — Variation du contenu en adrénaline des capsules surrénales après anesthésie. *Lyon Chir.* t. IX, n° I, 1914.

D. Danielopolu et Danulescu. — Rythme alternant provoqué chez l'homme à l'aide de l'adrénaline. *Réunion biologique de Bucarest*, 8 juillet 1915.

Danielopolu et Danulescu. — Action de l'adrénaline dans la dissociation auriculo-ventriculaire incomplète. *Réunion biologique de Bucarest*, 2 décembre 1915. — Action de l'adrénaline dans le blocage complet du cœur. *Réunion biologique de Bucarest*, 3 mai 1916.

D. Danielopolu et Danulescu. — Extrasystoles provoquées par la compression oculaire après injection d'adrénaline. *Réunion biologique de Bucarest*, 24 juin 1915.

Dale. — Action de l'ergotoxine et étude des vaso-dilatateurs sympathiques. *Journal of Physiology*, 18 juin 1913, XLVI, 291-300.

Paul Delava. — Etude expérimentale des effets de la compression oculaire après l'administration de morphine, atropine, chloroforme, pilocarpine et adrénaline. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 25 avril 1914.

M. Doyon. — Action de l'adrénaline sur différents réservoirs ou organes contractiles. *C. R. Soc. de Biol.*, 1902, liv. 1477.

Ch. Dubois. — Action de l'adrénaline et de l'anagyrine sur la circulation des muqueuses linguale et

bucco-labiale. *C. R. Soc. de Biol.*, 27 février 1904, p. 355.

Pierre Delbet-Herrenschmidt-Beauvy. — Chloroformisation et capsules surrénales, *B. Ac. Méd.*, 5 mars 1912.

G. Desbouis. — Insuffisance glycolytique. Insuffisance pancréatique. *Thèse*, Paris, 1914.

Frank C. Mann. — Ulcères de l'estomac consécutifs à l'ablation des surrénales. *The Journ. of experimental Médicine*, t. XXIII, 1er février 1916, pp. 203-208.

Führer et Starling. — Expériences sur la circulation pulmonaire. *Journal of Physiology*, 19 décembre 1613, XLVII, 236-304.

J. Gautrelet et P. Briault. — Contribution à l'étude des phénomènes circulatoires dans l'anaphylaxie adrénalique. De l'obtention à l'aide de la thionine de réactions cardio-vasculaires caractéristiques d'une injection antérieure d'adrénaline. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 et 26 juillet 1913.

J. Gautrelet. — Influence de l'ablation des surrénales sur le système nerveux *C. R. As. S. T. I.* p. 895.

J. Gautrelet et P. Briault. — Influence de l'adrénaline sur l'anesthésie par le chloralose, *C. R. Biol.*, 1913, p. 40.

R. Glénard. — Les mouvements de l'intestin en circulation artificielle. *Thèse*, doctorat ès sciences, 1913, p. 130.

E. Gley. — Sur l'antagonisme de l'adrénaline et de la sécrétine. *C. R. Soc. de Biol.*, LXX, 27 mai 1911, p. 866. — L'adrénaline exerce-t-elle une action antagoniste de celle des albumoses ou de la pilocarpine sur les sécrétions pancréatique et salivaire ? *C. R. Soc. de Biol.*, LXXI, 1er juillet, p. 23. — Réponse à L. Popielsky. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXII, 26 janvier 1912, p. 96.

E. H. Goodmann. — Surrénalectomie et ulcères gastri-

ques. *Progrès médical*, Philadelphie, 1916, IV, p. 40.

Raymond Grasset. — Tentative d'empoisonnement par la solution d'adrénaline au 1/1.000. *Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 juillet 1917, p. 981.

C. M. Gruber. — Les effets des variations de la pression artérielle sur la fatigue. *American Journal of Physiology*, 1er septembre 1913, XXXII, p. 221-229.

J.-A. Gunn et R. H. A. Whitelocke. — Observations on the movements of the isolated human vermiform appendix. *Th. Brit. Journ. of. Surg.*, 1914-1915, t. II, p. 92.

Hallion et Nepper. — Recherches expérimentales sur les effets circulatoires et sur les accidents d'œdème aigu produits dans le poumon par l'adrénaline. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1911, n° 6.

Halpern. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 9 octobre 1913, p. 347.

R. G. Hoskins. — L'effet sthénique de l'adrénaline sur l'intestin. *Amer. Journ. of Physiol.*, XXIX, 1912, 363-366.

R. G. Hoskins et C. W. Mac Clure. — The comparative sensitiveness of Blood Pressure and Intestinal Peristaltis of Epinephrim. *Amer Journ. of Physiol.*, XXXI, 1er novembre 1912, 59-63.

B. A. Houssay. — Action antagoniste de l'adrénaline et des extraits hypophysaires sur les bronches. *P. M.*, octobre 1918, p. 513.

O. Josué. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline. *C. R. biologie*, nov. 1903, p. 1374 *et P. M.*, nov. 1903, p. 798.

— Traité de l'artério-sclérose. *Baillière*, 1909.

J.-P. Langlois. — Les capsules surrénales. *Thèse* doctorat ès sciences et Travaux du laboratoire de phy-

siologie du professeur Charles Richet, t. IV, 1897.

— L'action des agents oxydants sur l'extrait des C. S. *B. B.*, mai 1897.

— Du foie comme agent destructeur de la substance active des C. S. *B. B.*, juin 1897.

— Sécrétion surrénale et pression sanguine B. B., 3 mars 1910.

— La destruction de l'adrénaline dans l'organisme. B. B., juillet 1904.

— Échanges respiratoires pendant la période d'hy-

— pertension adrénalique. B. B., 1910. T. I., p. 356. (avec L. Garrelon).

— Polypnée adrénanilique. B. B., oct. 1912.

— Les effets opposés de l'adrénaline. *Livre jubilaire* de Richet, 1912.

J.-P. Langlois et G. Desbouis. — Adrénaline et circulation pulmonaire. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 15 mars 1912, n° 2, p: 286 et 15 novembre 1912, n° 6, p. 1113; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 mai 1912, p. 674; *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 25 novembre 1912, p. 1107 ; *Livre jubilaire de Charles Richet*, 1912.

J. P. Langlois et Garrelon. — Apnée adrénalinique. *Jour. de Physio.*, sep. 1912.

E. Lesné et L. Dreyfus. — De l'adrénaline en ingestion. *C. R. Société de Biologie*, CXXIII, 407, 26 octobre 1912. — De l'absorption au niveau du gros intestin. *La Clinique*, 2 mai 1913, n° 18, p. 277.

M. Lœper, Beuzard et Wagner. — La dyspepsie surrénale. *Bull et Mém de la Soc méd. des Hôp. de Paris*, 20 juillet 1917, p. 903 et *Progrès médical*, 21 juillet 1917, p. 241.

M. Lœper et G. Verpy. — « L'action de l'adrénaline sur le tractus digestif ». *C. R. Soc. de Biol.*, LXXX, 28 juillet 1917, p. 703.

M. Lucien et J. Parisot. — « Glandes surrénales et organes chromaffines », 1913.

Markwalder et Starling. — « Notes sur la circulation coronaire ». *Journal of Pysiology*, 19 décembre 1913, XLVII, p. 275-285.

G. Poy. — Apnée et polypnée. Etude expérimentale sur les effets de l'adrénaline et la section du pneumogastrique. *Thèse*, Paris, 1913.

A. Pari. — *Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini*, avril 1905.

N. Patron et A. Watson. — « Action de la pituitrine, de l'adrénaline et du baryum sur la circulation des oiseaux ». *Journal of Physiology*, 1912, XLIV, 413-424.

Rénon et Louste. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1902.

Charles Richet. — Le frisson comme appareil de régulation thermique. *Archives de Physiologie*, 1893, p. 312. *C. R. Société de Biologie*, 1894, p. 151. *Travaux du laboratoire de Physiologie*, T. III, 1895. *Dictionnaire de Physiologie*, Tome VI, 1904, p. 845, Article frisson.

H. Roger. — « Lésions gastriques d'origine cæcale ». *Alimentation et digestion*, Paris, 1907, p. 488.

— « Les subtances hypotensives des capsules surrénales ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 16 juillet 1910, p. 160.

— « Le choc nerveux ». *La Presse Médicale*, novembre 1916.

— Action des pneumogastriques sur le cœur des animaux décapsulés. *C. R. Bio.*, juin 1917. p. 535.

— Le rôle des surrénales dans l'action des pneumogastriques sur le cœur. *J. de Phy. et de Path. gén.*, 1917, n° 2, p. 187.

— Action des poisons sur l'appareil respiratoire. *Nouv Traité Path. gén.* T. II, p. 422.

Daniel Routier. — « Action de l'adrénaline sur le cœur bloqué du chien ». *C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 juin 1915, n° 12, p. 375.

E. Sergent. — *Études cliniques sur l'insuffisance surrénale*, Paris, 1914.

I. Spadolini. — « Le azioni antagonistiche nei sistemi autonomie ». *Archivio de Fisiologia*, 1916-1917, vol. XV, fasc. I-II.

Svétchnikoff. — « Sur les différentes conditions d'action de l'adrénaline sur les vaisseaux périphériques ». *Rousski Vratch*, 1913, XII.

Thiroloix. — Crise d'asthme. Traitement par l'adrénaline. *Bull. gén. de Thérapeutique*, sep. 1916.

M. Tiffeneau — « Sur quelques alcaloïdes synthétiques voisins de l'hordénine et de l'adrénaline ». *Thèse*, Paris, 1910, n° 225.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN

4

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE